

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program Biologie

Katedra antropologie a genetiky člověka



Zora Jelínková

Dědičné senzomotorické neuropatie

The hereditary sensomotoric neuropathy

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitelka: RNDr. Pavlína Čejková, Ph.D.

Praha 2012

Poděkování:

Děkuji své školitelce RNDr. Pavlíně Čejkové, Ph.D. za cenné rady a trpělivost. Také děkuji MUDr. Miloslavu Kuklíkovi, CSc. za odborné konzultace. V neposlední řadě bych ráda poděkovala celé své rodině za jejich ohromnou podporu.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 10.8.2012

.....

Abstrakt

Dědičné senzomotorické neuropatie (HMSN), taktéž známé pod názvem Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) jsou klinicky i geneticky heterogenní skupina nejčastějších dědičných nemocí ovlivňujících periferní nervstvo. Tyto nemoci se obecně vyskytují v prevalenci 5 - 40 nemocných na 100 000 obyvatel. CMT byla poprvé popsána v roce 1886. Vzhledem k velkému množství různých druhů mutací je klasifikace HMSN nejednotná. Základní dělení je dle vedení vzruchu nervem na demyelinizační (CMT 1) a axonální (CMT 2) typ. Dále se pak klasifikuje převážně dle typu dědičnosti a fenotypového projevu. Autozomálně dominantní CMT 1 rozdělujeme na 4 základní formy – CMT 1A až D. Také CMT 2 můžeme rozlišit na jednotlivé genetické podtypy jako u CMT 1, nebo lze přistoupit ke klasifikaci na základě fenotypových projevů. Vedle autozomálně děděných HMSN jsou dalšími typy dědičných senzomotorických nemocí pohlavně vázané CMT, intermediární CMT, Déjerine-Sottas syndrom, kongenitální hypomyelizační forma a hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám. Jednotlivé typy HMSN jsou způsobeny mutacemi v různých genech nacházejících se na různých chromosomech. Nejčastějším typem CMT je autozomálně dominantní typ CMT 1A, kdy dochází k duplikaci v genu *PMP22*.

Přestože tato onemocnění nejsou primárně smrtelná, velice ovlivňují kvalitu pacientova života. Nejčastěji se první klinické příznaky objevují v 1. až 2. dekádě života pacienta. Postupně dochází k slabosti svalů dolních a následně i horních končetin, k atrofii svalů, deformitě (převážně) nohou, k poruchám čítí a k dalším příznakům, které převážně záleží na typu onemocnění/mutace. K diagnostice onemocnění se používají EMG a molekulárně-genetické metody. V současné době funkční kauzální terapie neurogenetických chorob neexistuje, všechna léčba směřuje pouze k zmírnění příznaků nemoci.

Klíčová slova: Charcot-Marie-Tooth, dědičné senzomotorické neuropatie, mutace.

Abstract

Hereditary motor and sensory neuropathy (in short HMSN or hereditary sensomotoric neuropathy) also known as Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is a clinically and genetically heterogeneous group of diseases which are the most frequent disorders affecting peripheral nervous system. The prevalence of these illnesses is generally 5 - 40 people per 100 000 inhabitants. CMT was first described in the 1886. Because of a large number of various types of mutations classification of HMSN is disunited. The main division of CMT depends on the median motor conduction velocity (and also on the part of nerve that was damaged). It is demyelinating (CMT 1) type and axonal (CMT 2) type. Further classification depends on the mode of heredity and phenotypic expression. Autosomal dominant CMT are divided into four main types – CMT 1A to D. Similar, CMT 2 could be distinguished by genetical subtype as well or, the classification can follow phenotypic expression. Beside the autosomal inherited HMSN, other types of hereditary sensomotoric diseases do exist: intermediate CMT, X-linked CMT, Déjerine-Sottas syndrom, congenital hypomyelination neuropathy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. Individual types of HMSN are caused by mutations in various genes that are localized on different chromosomes. The most common type of CMT is autosomal dominant type CMT 1A. It is caused by the duplication in the gene *PMP22*.

Even though these diseases are not mortal, they significantly affect patients' life. The first clinical symptoms appear in the 1st or 2nd decade of the patient's life. Gradually during the patient's life there appear symptoms such as weakness of lower and lately upper limbs, muscle atrophy, the deformity (mostly) of the feet, sensory weakness and other symptoms, mainly depending on the type of disease/mutation. Molecular-genetic and EMG methods are used for diagnosis of the disease. Because there is no causal therapy of neurogenetic diseases, the contemporary treatment is directed at alleviation of the symptoms.

Key words: Charcot-Marie-Tooth disease, hereditary motor and sensory neuropathy, mutation.

OBSAH

1. Úvod	6
2. Historie	7
3. Klasifikace	9
3.1. Základní dělení CMT	9
3.2. Další typy klasifikace.....	12
3.3. Mutace v CMT.....	13
3.4. CMT 1.....	15
3.4.1. CMT 1A	15
3.4.2. CMT 1B	16
3.4.3. CMT 1C	16
3.4.4. CMT 1D	16
3.4.5. CMT 4	17
3.5. CMT 2	17
3.5.1. Klasifikace autozomálně dominantních CMT 2	18
3.5.1.1. Klasický CMT 2 fenotyp	18
3.5.1.2. CMT 2 s „převážně senzorickými projevy“	19
3.5.1.3. CMT 2 s „převážně motorickými projevy“	19
3.5.2. AR CMT 2	20
3.6. X-vázané CMT	21
3.7. Déjerine-Sottas syndrom	21
3.8. Kongenitální hypomyelizační forma	22
3.9. Intermediární CMT	22
3.10. HNPP.....	23
4. Diagnostika	24
5. Výskyt	26
6. Léčba	27
7. Kazuistika	28
7.1. Příklad 1 - CMT X1	28
7.2. Příklad 2 - Déjerine-Sottasův syndrom (HMSN III)	29
8. Závěr	31
9. Seznam zkratk	32
10. Seznam použité literatury.....	34

1. Úvod

Dědičné senzomotorické neuropatie (anglicky HMSN – hereditary motor and sensory neuropathy nebo hereditary sensomotoric neuropathy), taktéž známé pod názvem Charcot-Marie-Tooth disease (zkráceně CMT), jsou klinicky i geneticky heterogenní skupina nejčastějších dědičných nemocí ovlivňujících periferní nervstvo (Braathen et al., 2010). Méně často se pak objevuje i poškození autonomních nervů. Tyto nemoci se obecně vyskytují v prevalenci 5 - 40 nemocných na 100 000 obyvatel (Videler et al., 2008). První klinické příznaky se objevují v 1. až 2. dekádě života pacienta. Postupně dochází k slabosti svalů dolních a následně i horních končetin, k atrofii svalů, deformitě (převážně) nohou, k poruchám cití a k dalším příznakům, které převážně záleží na typu onemocnění/mutace (Harding a Thomas, 1980). Přestože tato onemocnění nejsou primárně smrtelná, velice ovlivňují kvalitu pacientova života.

V této práci se zabývám jedním z možných utřídění jednotlivých typů CMT a základními projevy těchto onemocnění a na příkladech ukazují složitosti CMT.

2. Historie

Charcot-Marie-Tooth choroba byla poprvé popsána již v roce 1886 dvěma francouzi - Jean-Martinem Charcotem a Pierrem Mariem a nezávisle na nich v témže roce angličanem Howardem Henrym Toothem. Charcot s Mariem ji nazvali peroneální svalovou atrofií. Popsali postupný nástup nemoci a její základní projevy. Další důležitou věcí však také bylo, že si všimli, že je vždy nemocných více členů rodiny – a tedy nepřímo upozornili na dědičnost choroby. Po těchto třech vědcích později také dostalo onemocnění své jméno, které se dnes nejčastěji používá k referování o této chorobě – tedy Charcot-Marie-Tooth disease (zkráceně CMT). Částečně tím nahradilo dříve více používané označení „dědičná senzomotorická neuropatie“ (anglicky HMNS – hereditary motor and sensory neuropathy). O tři roky později – tedy v roce 1889 – J. Hoffmann potvrdil, že se doopravdy jedná o chorobu periferní nervové soustavy. V roce 1893 popsali Déjerine a Sottas těžší formu onemocnění se začátkem již v časném dětství, která je někdy považována za samostatnou chorobu (Dejerine a Sottas, 1893), jindy klasifikována jako podtyp CMT.

Během 20. století byla CMT postupně více zkoumána a podrobněji klasifikována. Množství získaných vědomostí o CMT koreluje s vývojem technologie a vědomostí v ostatních biologických/lékařských oborech.

Do 60. let 20. století se CMT klasifikovala a v rámci možností léčila podle histologického nálezu (např. biopsie nervu), klinického obrazu a na základě vědomostí o dědičnosti a tedy i toho, jak byli nemocní i další členové rodiny.

V 70. letech začaly diagnostiku ovlivňovat elektrofyzilogické nálezy. Dle rychlosti vedení vzruchu nervem se CMT rozdělila na dva základní typy (Harding a Thomas, 1980). V roce 1978 pak Davis, Bradley a Mahred určili třetí typ. Díky elektrodiagnostice se mohla tedy nejen jednodušeji potvrdit přítomnost CMT, ale mohly být rozlišeny i základní typy a mohla se mapovat progresse nemoci a odhalit možné asymptotické formy CMT u jednotlivých členů rodiny. V dalších letech pak docházelo k rozvoji technik studia a měření. Velký zájem byl také upřen na fenotypování a tedy určování/popsání jednotlivých typů (podtypů) CMT.

S průběžným získáním poznatků v genetice a rozvojem genetické analýzy v posledních 15 letech se velký důraz v klasifikaci CMT klade na DNA analýzu. Postupně se tak určilo velké množství podtypů CMT a zjistilo se, že samotná nemoc je komplikovanější a různorodější než se původně zdálo. Identifikovalo se několik desítek genů (a hlavně jejich mutací) zodpovědných za CMT. Diagnóza CMT však stále není stoprocentně přesná. Pouze přibližně 70 % pacientů má přesnou diagnózu (Pareyson et al., 2009). Jedním důvodem je i neustálý vznik *de novo* mutací. V současné době je genetická analýza neodmyslitelnou součástí diagnostiky a případné léčby CMT.

Obecně by se tedy dalo říci, že dříve byl přístup k CMT klinický, dnes je geneticko-klinický.

3. Klasifikace

Jednotlivé typy dědičných senzomotorických neuropatií se neliší jen v typu mutace, ale v i typech a míře jednotlivých projevů a tedy i v kvalitě pacientova života. Samotná klasifikace CMT však dosud není dokončena a neustále se rozvíjí. Díky novým poznatkům převážně v genetice i kvůli vzniku nových mutací se klasifikace neustále mění a upřesňuje, vznikají nové podtypy a fyziologické projevy nemoci jsou přiřazovány ke konkrétním typům CMT. Neustálým rozvojem a novými objevy také dochází k tomu, že neexistuje jednotná klasifikace po celém světě. Klasifikace založená pouze na genetice není praktická, neboť mutace se objevují na rozdílných genech i chromozomech a současně vznikají a jsou objevovány nové mutace. Nezohledňuje také jednotlivé fenotypové projevy, které jsou důležité k určení správného postupu léčby pacienta. Tato práce by se tedy měla zabývat možným utříděním jednotlivých hlavních typů CMT a jejich základními projevy.

3.1. Základní dělení CMT

Dle rychlosti vedení vzruchu nervem (a tedy toho, jaká část nervu byla poškozena) byla CMT rozdělena na dva základní typy (Harding a Thomas, 1980).

Rychlost vedení vzruchu motorickými vlákny (nervus medianus) je měřena na předloktí:

- I. demyelinizační (hypertrofický) = CMT 1 – rychlost vedení vzruchu je nižší než 38m/s, tedy $MCVs < 38m/s$ ($MCVs$ = motor nerve conduction velocity). Primárně je poškozena myelinová pochva (Harding a Thomas, 1980).
- II. axonální (neurální) = CMT 2 – rychlost vedení vzruchu je oproti normálnímu vedení jen nepatrně zpomalena a je vyšší jak 38m/s, tedy $MCVs > 38m/s$. Primárně jsou poškozeny axony (Harding a Thomas, 1980).

V roce 1978 pak Davis, Bradley a Mahred určili třetí, intermediární skupinu, kdy rychlost vzruchu kolísá v rozmezí 30 – 40 m/s a jsou poškozeny jak axony, tak myelinová pochva (shrnutí Nicholson a Myers., 2006).

Po základním dělení nastupuje další úroveň klasifikace např. dle typu dědičnosti, kdy rozlišujeme CMT na pohlaví vázané (X-linked) a nevázané, nebo podle toho, zda se CMT dědí dominantně či recesivně (tabulka č. 1). Jednotlivé typy CMT se po rozdělení podle dědičnosti dále dělí na podtypy dle závažnosti a typu projevů.

Tabulka č. 1: dělení neuropatií podle CMT klasifikace dle typu a dědičnosti. (AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní, D – dominantní, R – recesivní, DI – dominantně intermediární, CMT - Charcot-Marie-Tooth, HNPP – hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám, CHN – kongenitální hypomyelinizační neuropatie, DSD – Déjerine-Sottas syndrom)

CMT										
CMT 1		CMT 2			X-linked		DI-CMT	HNPP	CHN	DSD
AD	AR	AD	AR	AR	D	R				
AD CMT 1A	CMT 4A	AD CMT 2A	CMT 4C1/AR	CMT 2B1	CMT X1	CMT X2	DI-CMT A			
AD CMT 1B	CMT 4B	AD CMT 2B	CMT 4C2/AR	CMT 2H	CMT 3A	CMT X3	DI-CMT B			
AD CMT 1C	CMT 4C	AD CMT 2C	CMT 4C3/AR	CMT 2B2	CMT 3B	CMT X4	DI-CMT C			
AD CMT 1D	CMT 4D	AD CMT 2D			CMT 3C	CMT X5	DI-CMT D			
AD CMT 1F	CMT 4F	AD CMT 2E			DSS-EGR					
	CMT 4G	AD CMT 2F			CMT 3D/CMT 4F					
	CMT 4H	AD CMT 2G								
	CMT 4J	AD CMT 2H/K								
	CCFDN	AD CMT 2I/J								
		AD CMT 2L								

Další typy klasifikace

K nejasnostem v klasifikaci také dochází díky nestejnému pojmenování jednotlivých typů onemocnění. Někdy se používá starší označení HMSN navržené P. Dyckem (tabulka č. 2), jindy novější CMT. Tato označení se však úplně nepřekrývají. Některá pojmenování onemocnění s názvem HMSN nemají své ekvivalenty v pojmenování CMT a naopak. V tabulce č. 3 jsou ukázány ty typy neuropatií, které se překrývají.

Tabulka č. 2: Rozdělení neuropatií dle P. J. Dycka (Dyck et al., 1975)

neuropatie	
HMSN I	demyelinizační
HMSN II	axonální
HMSN III	Dejerine-Sottas choroba
HMSN IV	Refsumova choroba
HMSN V	asociované se spastickou paraplegií
HMSN VI	asociované s retinis pigmentosa, atrofií optiku, hluchotou
HMSN X-linked	vázané na pohlaví

Tabulka č. 3: Odpovídající si pojmenování CMT (Charcot-Marie-Tooth) a HMSN

CMT1 A	=	HMSN I (AD)
CMT1 B	=	HMSN I (AD)
CMT2 A	=	HMSN II (AD)
CMT4 A	=	HMSN I (AR)
CMT4 C	=	HMSN II (AR)
Dejerine-Sottas	=	HMSN III
Refsum's disease	=	HMSN IV
CMT X	=	HMSN X/linked

AD – autozomálně dominantní dědičnost,

AR – autozomálně recesivní dědičnost

3.3. Mutace v CMT

Jak ukazuje tabulka č. 5, konkrétní typy CMT mohou být způsobeny mutacemi v různých genech na různých chromosomech. Dá se ovšem říci, že mutace na některých chromosomech se častěji objevují u určitých typů onemocnění, viz tabulka č. 4:

Tabulka č. 4: Nejčastější chromosomy, na kterých jsou mutace způsobující CMT
(<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>)

Typ onemocnění	Typ dědičnosti	Chromosomy
CMT 1	AD	1; 8; 10; 16; 17
	AR	5; 6; 8; 10; 11; 12; 18; 19
CMT 2	AD	1; 3; 7; 8; 12
	AR	1; 8; 19

Zkratky v tabulce č. 5 jsou geny, na nichž se objevují mutace způsobující jednotlivé typy CMT. Vysvětlení těchto zkratk názvů genů uvádí tabulka č. 6.

Tabulka č. 5: Genetická klasifikace Charcot-Marie-Tooth

CMT							
CMT 1		CMT 2		CMT X		CMT I	
AD	AR	AD	AR	D	R	AD	others
PMP22	GDAP1	KIF1B	LMNA	GJB1	MFN2	DNM2	GJB1
MPZ	MTMR2	MFN2	MED25	PMP22		YARS	NEFL
EGR2	MTMR13	RAB7	GDAP1	MPZ		MPZ	MPZ
LITAF	SH3TC2	TRPV4	NEFL	EGR2			GDAP1
NEFL	NDRG1	GARS	MFN2	Cx32			
SIMPLE	EGR2	NEFL	HSPB1	PRPS1			
Knox20	PRX	HSPB1					
	HK1	HSPB8					
	FGD4	MPZ					
	FIG4	AARS					
	CTDP1	GDAP1					
	PMP22	SPTLC1					
	MPZ						
	SBF2						

Tabulka č. 6: Seznam zkratk názvů genů a toho, co kódují

Gen	Kóduje
AARS	Analyn-tRNA Synthetase
CTDP1	Carboxy-Terminal Domain RNA Polymerase II Polypeptide A Phosphatase subunit 1
Cx32	Connexin 32
DNM2	Dynamin 2
EGR2	Early Growth Response 2 gene
FGD4	Actin Filament-Binding Protein Factor
FIG4	FIG4 Homolog SAC1 Lipid Phosphatase Domain Containing
GARS	Glycyl tRNA Synthetase
GDAP1	Ganglioside-Induced Differentiation-Associated Protein-1
GJB1	Gap-Junction Protein Beta 1
HK1	Hexokinase
HSPB1	Heat Shock 27kDA Protein 1
HSPB8	Heat Shock 22kDA Protein 8
KIF1B	Kinesin
Knox20	Zinc Finger Transcription Factor
LITAF	Lipopolysaccharide-Induced Tumor Necrosis Factor-Alpha
LMNA	Lamin A/C
MED25	Mediator Complex subunit 35
MFN2	Mitofusin 2
MPZ	Myelin Protein Zero
MTMR13	Myotubularin-Related Protein-13
MTMR2	Myotubularin-Related Protein-2
NDRG1	N-myc-Downstream Regulated Gene 1
NEFL	Neurofilament Light Chain (Polypeptid)
PMP22	Peripheral Myelin Protein 22
PRPS1	Phosphoribosyl Pyrophosphate Synthetase 1
PRX	Periaxin
RAB7	Small GTP-ase Late Endosomal Protein Gene 7
SBF2	Miotubularin Releated Protein 13
SH3TC2	SH3 Domain and Tetratricopeptides Repeats 2
SIMPLE	Small Integral Membrane Protein of Late Endosome
SPTLC1	Serine Palmitoyltransferase, Long Chain Base Subunit 1
TRPV4	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 4
YARS	Tyrosyl -tRNA Synthetase

3.4. CMT 1

Autozomální typ CMT 1 je nejčastějším typem CMT a proto se o něm často mluví jako o klasickém CMT fenotypu. Rozděluje na 4 základní formy – CMT 1A až D nebo na lehké a těžké formy. Současně se také dá dělit na autozomálně dominantní (AD) a autozomálně recesivní (AR) formy mutace.

3.4.1. CMT 1A

Nejčastějším typem CMT 1 je autozomálně dominantní typ CMT 1A. Vyskytuje se u 30 – 80 % pacientů diagnostikovaných CMT 1 (Bamford et al., 2008; Wise et al., 1993). Nástup nemoci je v 1. a 2. dekádě pacientova života (Birouk et al., 1997). Geneticky je tento typ podmíněn mutacemi v genu *PMP22* (Peripheral Myelin Protein 22). Jedná se o tandemové duplikace v genu pro syntézu periferního myelinového proteinu (Raeymaekers et al., 1989; shrnuto Szigeti et al., 2009). Jak uvidíme později, jiný typ mutace v genu *PMP22*, delece, má odlišné fenotypové projevy, jež vedou k jiné diagnóze (viz kapitola 3.10.)

U tohoto typu mluvíme o „klasickém fenotypu“, protože se nejčastěji vyskytuje v populaci u nemocných CMT. „Klasický fenotyp“ CMT je charakterizován rychlostí vedení vzruchu menší než 38m/s, tedy MCVs < 38m/s, nejčastěji však 20m/s, problémy s motorickou funkcí dolních končetin (problémy s chůzí, deformity nohou), distální atrofií, poruchami cití, hyporeflexií, zkrácením Achillovy šlachy a častými deformitami spodních částí nohou (Birouk et al., 1997). Typická jsou lýtka ve tvaru obrácené lahve šampaňského a takzvané „čapí“ končetiny, pojmenované podle stylu chůze. Dále se často objevují kladívkové prsty u nohou (pes cavus) (Haberlová a Seeman, 2010; Van Dijk et al., 2010). Samotná chůze stojí pacienty mnohem víc energie než zdravého jedince (Menotti et al., 2011).

Problémy s horními končetinami se objevují později než s dolními. Pacienti si typicky na slabosti rukou nestěžují, dokud se vyšetřující cíleně nezeptá. Poruchy cití jsou subjektivně vnímány u pacientů jen mírně (Krajewski et al., 2000).

Obecně se dá říci, že u tohoto typu CMT je variabilita fenotypu široká.

3.4.2. CMT 1B

AD CMT 1B je druhý nejběžnější typ autozomálně dominantních CMT typů, vyskytuje se asi v 10 % případů CMT 1 (Reilly et al., 2009). Je způsoben mutací v *MPZ* genu (Myelin Protein Zero) (Hayasaka et al., 1993b). Může se objevovat klasický CMT fenotyp, ale mnohem častěji se objevuje těžší projev s dřívějším nástupem. V tom případě je rychlost vedení vzruchu nižší než 10m/s. V případě pozdějšího nástupu projevů nemoci se MCVs pohybuje v hodnotách patřících intermediárním nebo axonovým typům CMT (Shy et al., 2004).

I u tohoto typu CMT je variabilita fenotypu široká. Často se vyskytuje kyfoskolióza (Walker et al., 1994).

3.4.3. CMT 1C

Autozomálně dominantní forma CMT 1C je relativně vzácná a je způsobena mutací v *SIMPLE* genu (Small Integral Membrane Protein of Late Endosome, někdy známém také jako LITAF) (Street et al., 2003). Mutace v tomto genu ležícím na 16. chromosomu je vždy spojena s CMT 1C nemocí. Může ovšem docházet k mutacím na různých místech genu a tedy se mohou ve fenotypu jednotlivé CMT 1C trochu lišit. Nejčastěji jsou ale klinické projevy CMT 1C podobné projevům CMT 1A. Dochází zde ke klasickému nástupu nemoci v 1. až 2. dekádě života, distální svalové atrofii, pes casus a poruchám čítí (Latour et al., 2006; Street et al., 2003).

3.4.4. CMT 1D

Autozomálně dominantní CMT 1D je velmi vzácný typ, jenž tvoří pouze 1 % všech výskytů onemocnění CMT. Tento typ neuropatie je způsobený mutací v *EGR2* genu (Early Growth Response 2 gene) (Warner et al., 1998). Mutace v *EGR2* však mohou způsobovat i jiné typy dědičných senzomotorických neuropatií (Déjerine-Sottas syndrom, kongenitální hypomyelizační formu). Rychlost vedení vzruchu je 18 m/s. Dochází zde k velké škále různých fenotypů, často se první příznaky objevují již v raném dětství (Saporta et al., 2011).

3.4.5. CMT 4

Autozomálně recesivní CMT 1 se také nazývá CMT 4. Jedná se o typ CMT s brzkým nástupem a s těžším projevem než u pacientů s typickým AD CMT 1. Svalová slabost se může vyvinout v ranou ztrátu chůze (Sahin-Calapoglu et al., 2009). Poruchy motoriky a svalové atrofie jsou velmi vážné a projevují se jak u dolních, tak u horních končetin. Může docházet k slabosti mimických svalů, obrně hlasivek a dokonce byla i pozorována hluchota (Bamford et al., 2008). V současné době je popsáno asi 13 genů, jejichž mutace způsobují CMT4. Velmi častá je mutace v *GDAP1* genu (Ganglioside-Induced Differentiation-Associated protein 1), která způsobuje CMT 4A (Baxter et al., 2002). Tato mutace se projevuje již ve velmi raném věku – nejčastěji do 3. roku života dítěte a v 2. dekádě života způsobují ztrátu samostatné lokomoce. Další mutace jsou například v *MTMR2* genu (Myotubularin-Related Protein 2). Ty způsobují CMT 4B1 (Bolino et al., 2000), v *MTMR13* (Myotubularin-Related Protein-13) (Azzedine et al., 2003), v *FGD4* (Actin Filament-Binding Protein Factor) (Delague et al., 2007), v *SH3TC2* (SH3 Domain and Tetratricopeptides Repeats 2) (Senderek et al., 2003). Jiné mutace ve třech z těchto genů – *PMP22*, *MPZ*, *EGR* – způsobují i AD CMT 1 (Raeymaekers et al., 1989; Hayasaka et al., 1993; Warner et al., 1998).

3.5. CMT 2

CMT 2 neboli axonální neuropatie jsou nemoci, u kterých rychlost vedení vzruchu je oproti normálnímu vedení jen nepatrně zpomalena a je vyšší jak 38 m/s (Harding a Thomas, 1980). AD CMT 2 tvoří asi 30 % všech CMT a je tedy méně častou formou než CMT1 (Harding a Thomas, 1980). Oproti CMT 1 je zde pozdější nástup nemoci a pes cavus je vzácný, ale dochází k výraznějším svalovým atrofiím. Naopak AR CMT 2 mutace jsou velmi vzácné.

V současnosti bylo identifikováno asi 12 genů, jejichž mutace podmiňují AD CMT 2. To představuje asi 40 % všech genů, jejichž mutace pravděpodobně CMT 2 způsobují (Reilly et al., 2009).

Jedním z problémů určení tohoto typu CMT je, zejména u starších pacientů, obtížné odlišení od idiopatické axonální neuropatie.

3.5.1. Klasifikace autozomálně dominantních CMT 2

Obdobně jako u CMT 1, také CMT 2 můžeme dělit na jednotlivé podtypy. Z CMT 2 nemocí se nejčastěji vyskytuje podtyp CMT 2A (Züchner et al., 2004). V případě AD CMT 2 je však mnohem vhodnější dělení dle fenotypu, kdy AD CMT 2 můžeme rozlišit na 3 základní podtypy.

3.5.1.1. Klasický CMT 2 fenotyp

Klasický CMT 2 fenotyp je na první pohled klinicky neodlišitelný od klasického fenotypu CMT 1. Může však u něj docházet k pozdějšímu výskytu příznaků. To, že se jedná o axonální neuropatii a tedy CMT 2, se zjišťuje až po MCV vyšetření.

Tento fenotyp tvoří mutace v jednom z těchto 5 genů: *MPZ* (Myelin Protein Zero), *NEFL* (Neurofilament Light Chain (Polypeptid)), *AARS* (Aminoacyl-tRNA Synthetase), *GDAP1* (Ganglioside-Induced Differentiation-Associated Protein-1) a *MFN2* (Mitofusin 2) (Cavalcanti et al., 2009). Pravděpodobně existují ale i mutace v dalších genech, protože je množství pacientů s tímto fenotypem, u kterých zatím nebyl gen určen.

Asi nejzajímavější mutace jsou v *MFN2* a *GDAP1* (Mutace v *GDAP1* genu totiž také obvykle způsobují AR CMT 1 nebo AR CMT 2, vzácně však i AD CMT 2 (Chung et al., 2008).) Přibližně 20 % všech AD CMT 2 je zapříčiněno mutacemi v genu *MFN2* a nazývají se CMT 2A (Züchner et al., 2004). Častěji zde dochází k výskytu vážnějších problémů, které se běžně projevují již v dětství, a tedy výrazně zhoršují kvalitu života již v raném věku. Někdy se vyskytuje i atrofie optického nervu (někdy klasifikováno jako HMSN VI) (Dyck et al., 1993; Chalmers et al., 1996). 20 % z *MFN2* mutací jsou *de novo* mutace (shrnutí Züchner et al., 2006), což přináší diagnostické problémy.

3.5.1.2. CMT2 s „převážně senzorickými projevy“

V tomto typu CMT onemocnění se sice motorické problémy vyskytují, ale objevují se později a v menší intenzitě než problémy senzorické (Reilly and Shy, 2009). Senzorické problémy tu jsou častější a závažnější než u CMT 1. Oproti CMT 2 s „převážně motorickými projevy“ (viz dále) je nástup nemoci pozdější (Gemignani et al., 2004). Dochází zde hlavně ke ztrátě citu a komplikacím, které jsou spojeny se ztrátou smyslů. Vyskytují se zde například vředy, osteomyelitis a i možné následné amputace (shrnutí Auer-Grumbach et al., 2003). U tohoto typu CMT se ovšem vedou diskuze, zda vůbec pod CMT nemoce patří, či zda je to dědičná senzorická neuropatie (hereditary sensory neuropathy, HSN). Časté mutace při tomto fenotypovém projevu jsou v genech *SPTLC1* (Serine Palmitoyltransferase, Long Chain Base Subunit 1) a *RAB7* (Small GTP-ase Late Endosomal Protein Gene 7). Mnoho pacientů – převážně mužů – má ovšem významné motorické problémy, a proto se fenotyp podmíněný mutacemi v těchto genech klasifikuje jako CMT (Houlden et al., 2006). K onemocnění vzniklému díky mutacím v *RAB7* genu se přiřazuje název CMT 2B (Kwon et al., 1995). Na druhou stranu například fenotyp způsobený mutací v *SPTLC1* je řazen pod HSN I (dědičná senzorická neuropatie typu 1) (Dawkins et al., 2001; Bejaoui et al., 2001) a lidé s HSN I často trpí neuropatickou bolestí (Houlden et al., 2006). Nástup nemoci u CMT 2B je obvykle ve 2. – 3. dekádě pacientova života. Nejprve se objevují problémy s taktilní citlivostí, neuropatickou bolestí a kožními defekty, poté dochází i k atrofii svalů a u pacientů se objevuje časté zakopávání (Auer-Grumbach et al., 2000).

3.5.1.3. CMT 2 s „převážně motorickými projevy“

CMT 2 s „převážně motorickými projevy“ (v tomto typu CMT onemocnění se naopak primárně objevují motorické problémy než senzorické) je způsobeno převážně mutacemi ve 4 genech: *GARS* (Glycyl tRNA Synthetase) (Sivakumar et al., 2005), *TRPV4* (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 4), jehož mutace způsobuje CMT 2C (Zimon et al., 2010), vzácně mutace v *HSPB1* (Heat Shock 27kDA Protein 1) (Houlden et al., 2008) a *HSPB8* genu (Heat Shock 27kDA Protein 8) (Tang et al., 2005). Ty také způsobují distální dědičnou motorickou neuropatii (hereditary motor neuropathy, HMN) (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>).

Mutace v *GARS* způsobuje CMT 2D (Antonellis et al., 2003). Na rozdíl od klasického CMT fenotypu se nejdříve projevují problémy s horními končetinami, převážně slabost v rukách a atrofie.

Zajímavé je, že někteří pacienti nemají vůbec žádné senzorické problémy. Takoví bývají klasifikováni jako dNMH typ V (distal hereditary motor neuropathy) (Antonellis et al., 2003; shrnuto Rossol et al., 2011).

3.5.2. AR CMT 2

Výskyt tohoto typu CMT je velmi vzácný. Nejčastěji dochází k mutacím v *LMNA* (lamin A/C) (De Sandre-Giovannoli et al., 2002), *MED25* (Mediator Komplex Subunit 25) (Lea et al., 2009) *GDAP1* (Ganglioside-Induced Differentiation-Associated Protein-1) (Birouk et al., 2003; Chung et al., 2008), (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>).

Mutace v *LMNA* genu jsou asociovány s širokým spektrem fenotypů. Například Emery-Dreifuss muscular dystrop (EDMD), pletencová svalová dystrofie, kardiomyopatie, dunningan-type familial partial lipodystrofie. Často je ovšem těžké určit, zda daný fenotyp ještě spadá pod CMT onemocnění nebo se jedná o jiný syndrom. Někdy se tyto projevy shrnují pod název laminopatie. Pokud se jedná o CMT onemocnění je fenotyp podmíněný těmito mutacemi nejčastěji klasifikován jako CMT 2 B1. Nemoc se začíná manifestovat v druhé dekádě života a ve většině případů dochází k výrazným fenotypovým projevům CMT, například souvisejícím s proximálními svaly.

Při mutacích v *MED25* dochází jen k mírným projevům CMT (Lea et al., 2009).

Mutace v *GDAP* obsahují široké spektrum různých fenotypů a spadají do několika podtypů CMT. Jsou to AR CMT 1, AR CMT 2, AD CMT 2. Společným znakem těchto typů je častý výskyt obrny hlasivek (Sevilla et al., 2003; Chung et al., 2008).

3.6. X-vázané CMT

CMT na pohlaví vázané se dají rozdělit do dvou hlavních skupin. CMT X1 s dominantní dědičností, jež je druhou nejčastější formou CMT nemocí (Bergoffen et al., 1993) a CMT X5, které je děděno recesivně, je velmi vzácné a někdy se také nazývá Rosenberg-Chutorian syndrom (Rosenberg a Chutorian, 1967). CMT X5 je ovšem některými považováno za samostatný syndrom, nepatřící mezi CMT onemocnění. Projevuje se poškozením periferní nervové soustavy, hluchotou a optickou atrofií a týká se mutací v *PRPS1* (Phosphoribosyl Pyrophosphate Synthetase 1) (Kim et al., 2007).

CMT X1 je dominantně pohlavně vázané a tedy se vyskytuje více a v těžší formě u mužů než u žen, u kterých je obecně méně vážné. U žen se však vyskytuje ve více formách. Často se objevuje sekundární mutace v *GJB1* genu (Gap-Junction Protein Beta 1) (Shy et al., 2007). Ve většině případů je rychlost vzruchu pomalejší u mužů, podobná rychlosti vedení vzruchu u CMT 1 pacientů. U žen je rychlost vedení vzruchu podobná CMT 2 a tedy se řadí do axonální formy. Rychlost vedení vzruchu je ale často u obou pohlaví intermediární, tedy mezi 25 – 40 m/s (Lewis and Shy, 1999; shrnuto Bird et al., 2011).

CMT X1 je podobný klasickému CMT fenotypu. První příznaky se vyskytují ve druhé dekádě života. Jedná se nejdříve o motorické problémy dolních končetin, např. problémy s chůzí či deformity dolních částí nohou, problémy s častým zakopáváním a různé stupně problémů s dorzální flexí kotníku, čímž se nejvíc liší od základního CMT fenotypu. Častá je i porucha citlivosti. Byly popsány přechodné vážné problémy s CNS, např. ataxie nebo problémy s artikulací (Paulson et al., 2002).

U žen, u kterých je obvykle méně vážný, se CMT X1 vyskytuje ve více formách a je asymetrický (Priest et al., 1995). Objevují se pacientky s výskytem pouze jediného znaku CMT. U žen je nejčastější nástup nemoci až v 3. - 4. dekádě života, nedochází k deformitám nohou a objevují se převážně jen slabé atrofie.

3.7. Déjerine-Sottas syndrom

Déjerine-Sottasův syndrom, zkráceně DSD (Déjerine Sottas disease) nebo též nazývaný HMSN III, je těžko oddělitelný od CMT 1. Jde vlastně o tentýž typ onemocnění

jako CMT 1, kdy hlavní rozdíl je v závažnosti. Oproti CMT 1 se jedná o mnohem těžší (průběh) onemocnění, kdy se objevují hypertrofické neuropatie s brzkým vznikem obtíží. Vyskytuje se zde svalová atrofie, hypotonie, ale i poruchy sluchu. Vedení vzruchu u DSD je pouze 10m/s. Proto je klasifikováno jako dva typy. DSD je heterogenní onemocnění, jak s dominantním, který je častější, tak s recesivním typem dědičnosti. Vyskytují se heterozygotní i homozygotní mutace a to nejčastěji v *PMP22* (Peripheral Myelin Protein 22) nebo v *P0* genu (Protein Zero), ale mohou být i v genech jiných (Haysaka et al., 1993a; Nelis et al., 1999).

3.8. Kongenitální hypomyelizační forma

Vrozená neboli kongenitální hypomyelizační forma, zkráceně CHN (congenital hypomyelination neuropathy) je podle některých autorů součástí Déjerine-Sottasův syndromu, dle jiných samostatná klinická jednotka. Jedná se o heterozygotické či homozygotické mutace v genech *P0* (Protein Zero), *EGR2* (Early Growth Response 2 gene) nebo *KNOX20* (Zinc Finger Transcription Factor) (Nelis et al., 1999). Jde o velmi těžké, invalidizující onemocnění, s kongenitálním deficitem myelinu, bez přítomnosti hypertrofických remyelizačních změn. To tedy znamená, že děti se již rodí těžce postižené a brzy po narození dítě nemá myelin, špatně dýchá a je hypotonické, rychlost vedení vzruchu může být jen 5m/s (Charnas et al., 1988).

Někteří dnes Déjerine-Sottasův syndrom a kongenitální hypomyelizační formu nazývají CMT 3. Většina mutací způsobujících CHN nebo DSD jsou *de novo* autozomálně dominantní mutace v genech *PMP22* (Peripheral Myelin Protein 22) (Roa et al., 1993) a *PMZ* (Protein Myelin Zero) (Haysaka et al., 1993a), které obvykle způsobují CMT 1. Proto se CHN a DSD často řadí pod CMT 1.

3.9. Intermediární CMT

Dominantní intermediární CMT, někdy se používá zkratka DI-CMT nebo CMT DI, je autozomálně dominantní typ CMT. Tato forma CMT byla poprvé popsána v roce 1977, kdy se zjistilo, že existují typy CMT, které mají rychlost vzruchu kolísající v rozmezí 25 – 45m/s

a jsou poškozeny jak axony, tak myelinová pochva. Dochází zde k rychlé progresi choroby (Madrid et al., 1977).

DI-CMT může mít mutace v různých genech, základními jsou ovšem typ DI-CMT B (CMT DIB) s mutací v genu *DNM2*, což je gen pro dynamin 2 (Züchner et al., 2005) a DI-CMT C (CMT DIC) s mutací v genu *YARS*, což je gen pro tyrosyl-tRNA synthetasu (Jordanova et al., 2006).

Intermediární rychlost vzruchu však může být způsobena také mutacemi v jiných genech, například *MPZ*, *GDAP1*, *NEFL* (Jordanova, et al., 2003; Cassereau et al., 2009; Banchs et al., 2010).

Obecně lze říci, že o užitečnosti klasifikace intermediárních CMT lze debatovat a intermediární CMT jsou dosud nejméně prozkoumanou oblastí CMT.

3.10. HNPP

HNPP neboli hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám je nejlehčí forma CMT choroby. Je to autozomálně dominantní onemocnění způsobené delecí 1.5 Mb v *PMP 22* genu na chromosomu 17, Naopak, jak již bylo zmíněno, duplikace úseku tohoto genu vede k projevům CMT 1A (Nelis et al., 1998). K prvním projevům HNPP nemoci dochází v 2. až 3. dekádě pacientova života. Na rozdíl od CMT 1A se zde neobjevuje deformita nohy pes cavus a dochází k opakujícím se přechodným ztrátám citlivosti (Li et al., 2004). Typickým projevem jsou nebolestivé opakující se parézy různých periferních nervů.

4. Diagnostika

Správná diagnostika CMT je prvním a nezbytným krokem při poradenství/léčbě CMT. Je třeba nejen potvrdit přítomnost samotné genetické neuropatie a tedy prokázat, že se doopravdy jedná o CMT, ale i rozlišit/určit typ CMT, zejména zda se jedná o CMT 1 nebo CMT 2. Následně je třeba určit, o jaký podtyp se jedná a popřípadě odhalit asymptomatickou formu CMT. S tím souvisí i zmapování rodokmenu a případné vyšetření dalších rodinných příslušníků. Současně se mapuje pacientova zdravotní historie. Zjišťuje se, zda byly příznaky patrné již v dětství, jak pomalá je progresse nemoci, hlavně deformity nohou.

Ačkoliv je základním krokem v diagnostice molekulárně-genetické vyšetření (DNA-analýza), stále se používá k diagnostice EMG (elektromyografie), zjištění rychlosti vedení nervem a následné určení integrity a funkce myelinového obalu i počtu funkčních axonů.

K molekulárně-genetickému vyšetření CMT se v různých laboratořích používají různé metody, záleží zejména na typu mutace, která se má vyšetřením prokázat, popřípadě vyvrátit. Před samotným testováním by se mělo uvažovat nad specifitou a citlivostí jednotlivých metod, možnostmi, které jednotlivé testy přinášejí a nad pravděpodobností výskytu *de novo* mutace. Základní dělení testování je dle typu pravděpodobné mutace, buď se jedná o delece a duplikace (to je nejčastější případ CMT 1A a HNPP), nebo se jedná o bodové mutace, delece a inserce.

Dříve se hlavně používaly metody Southern blotting a hlavně RFLP (délkový polymorfismus restrikčních fragmentů). Dnes se již více využívají různé metody PCR a zkouší se různé techniky FISH (fluorescenční in-situ hybridizace).

První molekulárně-genetické vyšetření, které se nejčastěji při podezření na CMT provádí, je k potvrzení či vyvrácení CMT 1A typu. Při negativním výsledku se následně provádí test na HNPP a poté se popřípadě testují další možné varianty CMT. Testování na potvrzení CMT 1A a HNPP můžeme rozdělit na dva základní typy:

- kvalitativní (binární): PFGE (pulsní gelová elektroforéza), FISH
- kvantitativní (dávkově citlivé): RFLP (délkový polymorfismus restrikčních fragmentů), PCR nebo metody na ní založené, například MAQ (multiplex amplicon

quantification) a STR (krátké tandemové repetitivní mikrosatelitní nebo dinukleotidové markery).

Testování dalších typů CMT je v současné době založeno převážně na PCR metodě a sekvenování.

Další pomocná vyšetření mohou být biopsie nervu, různé druhy biochemických vyšetření, například vyšetření mozkomíšního moku nebo svalových enzymů (které mají prognostický význam). Dále to mohou být různá zobrazovací vyšetření, například CT. Často se také jako pomocné vyšetření využívají evokované potenciály.

5. Výskyt

Prevalence výskytu CMT je na celém světě přibližně stejná a pohybuje se v rozmezí 5 – 40 postižených na 100 000 obyvatel (Videler et al., 2008). V České Republice je CMT postiženo přibližně 5 tisíc obyvatel, z nich má 70 % typický fenotyp (Folvarský ed., 2000). Pokud se mezi určitými oblastmi na Zemi prevalence výskytu liší, je to velkou měrou dáno mírou příbuzenských sňatků v jednotlivých oblastech. Tam, kde jsou příbuzenské sňatky častější, je také častější výskyt autozomálně recesivních typů CMT, až v míře 40 % ze všech typů v dané oblasti se vyskytujících (Folvarský ed., 2000; shrnuto Dubourg et al., 2006). Obecně se však dá říci, že ve vyspělých státech, tedy v těch s nízkou mírou příbuzenských svazků (studie probíhají např. v UK, USA, v severní Evropě), má až 90 % pacientů CMT autozomálně dominantní nebo X-vázanou. Nejčastější formou je CMT 1, která se vyskytuje v 70 % případů (Bamford et al., 2008; Wise et al., 1993). Poté následují X-vázané typy CMT s mírou výskytu u 15 % postižených. Dalších 15 % připadá na CMT 2 (Folvarský ed., 2000). Je ovšem možné, že CMT 2 se vyskytuje v populaci ve větší míře, než bylo dosud prokázáno. Velké množství genů pro CMT 2 totiž ještě musí být identifikováno a to znamená, že skutečná prevalence CMT 2 je neznámá.

6. Léčba

V současné době funkční kauzální terapie neurogenetických chorob neexistuje. Veškerá léčba, která se na pacienta uplatňuje, vede pouze ke zmírnění příznaků/projevů CMT a ke zlepšení životní úrovně pacienta. Léčbu můžeme rozdělit do 3 základních složek: rehabilitační, protetickou a ortopedickou.

Nejdůležitější složkou je rehabilitace. Ta vede k co největší míře udržení hybnosti pacienta, tedy k zpomalení zhoršování pohyblivosti a svalové síly pacienta a k udržení co nejlepší stability při chůzi a ve stoje, i k zlepšení jemné motoriky. S pravidelným pohybem souvisí prevence kloubních a vertebrogenních bolestí. Současně samotné cvičení vede k prevenci přetěžování hybného systému, udržení dobré tělesné kondice a tím k předcházení dalším zdravotním – převážně kardiovaskulárním – problémům. S tím souvisí i kondiční cvičení, jako například plavání či cyklistika. Součástí rehabilitace je i fyzioterapie, která se zaměřuje hlavně na senzomotorické stimulace. Často se využívá tzv. Vojtova metoda. Dalšími prostředky může být i vodoléčba či elektroléčba pro prokrvení organismu.

U těžších projevů CMT dochází často k ortopedické operační léčbě nejčastěji dolních končetin (měkké tkáně, skelet i klouby). Častou pomůckou jsou i ortopedické vložky.

Podstatnou složkou, na kterou se zaměřuje výzkum léčby CMT je farmakologie, převážně léčba neuropatických bolestí. Dále se podávají vazodilatační léky a nootropika. Podpůrnou složkou může být i vitaminoterapie.

Důležité je ovšem také vyvarovat se látkám (převážně lékům), které působí neurotoxicky. Pacientům s CMT se doporučuje nepožívat alkohol a velké dávky vitamínů A, B6, ale i penicilinu či chloramfenikolu.

7. Kazuistika

Následující dva příklady by měly nastínit obtíže, se kterými se pacient s dědičnou senzomotorickou neuropatií musí vyrovnávat, ukázat, jaké jsou u konkrétního případu možnosti léčby, a hlavně ukázat postup diagnostiky konkrétní neuropatie a problematiky klasifikačního zatřídění. Příklady jsou převzaty z ordinace MUDr. Miloslava Kuklíka, CSc. (Genetická ordinace, Olšanská 7, Praha 3).

7.1. Příklad 1 – CMT X1

Na příkladu 35 leté pacientky a jejího 7 letého syna demonstrují diagnostický a léčebný postup.

Pacientka sama výraznější problémy nemá, ale v její maternální linii je diagnostikována CMT – matka i otec matky měli mírné klinické projevy, jedna její setra má mírné projevy (od 10. roku života časté pády, výrony kotníků, později hypotrofie lýtky a akrálně horních končetin), její druhá sestra má problémy významnější (byla vyšetřena bioticky, nikoliv geneticky). U naší pacientky byla v jejích 20 letech klinicky stanovena diagnóza neuropatie typu CMT. U syna se již v raném dětství objevily problémy. Začal chodit po špičkách, měl pohybové problémy, nedošlápl na patu, měl vyšší klenbu dolních končetin. V jeho 5 letech došlo k operaci pro genua valga (vbočená kolena), po které se jeho chůze zlepšila, problémy však úplně nezmizely. Dle rodokmenu se usoudilo, že se jedná o typ CMT1A nebo HNPP (hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám, nejlehčí forma CMT choroby). Oba typy se dědí autozomálně dominantně a jedná se o mutaci v genovém lokusu 17p11.2 pro gen *PMP 22*. Vzhledem k typu dědičnosti byla 50% pravděpodobnost, že rizikovou alelu zdědil i syn.

Pacientce a její rodině bylo nabídnuto vyšetření na DNA úrovni a bylo provedeno molekulárně genetické vyšetření syna pacientky i pacientky samotné. V žádném z vyšetřovaných markerů nebyly prokázány 3 alely. Typická CMT1 duplikace, která se původně předpokládala, nebyla prokázána a byla tedy vysoce nepravděpodobná. Současně nálezem dvou alel opakovaně byla vyloučena typická HNPP delece. Také bylo doplněno

i vyšetření *PMP 22* genu, kde žádná mutace nebyla objevena. Vzhledem k rodokmenu pacientky byl ověřen 46,XX rodokmen.

Současně u pacientky byl zjištěn Gilbertův syndrom (porucha metabolismu žlučového barviva bilirubin), který by ovšem vznik ani projev CMT neměl ovlivňovat. U syna bylo zjištěno nosičství alely podmiňující Gilbertův syndrom, samotný syndrom se ale u něj neobjevil.

Dalším možným typem CMT mohlo být CMT X, neboli HMSN typu II. Proto bylo provedeno další genetické vyšetření a sekvenováním celé kódující oblasti *GJB1* (*Cx32*) genu byla prokázána mutace v heterozygotním stavu [p Glu208Lys (c.622 G na A)]. Tato mutace již byla opakovaně popsána jako příčina CMTX1. U pacientky tato mutace má také riziko 50% pro přenos na potomstvo bez rozdílu pohlaví. U synů se však choroba objevuje dříve a výrazněji. To současně potvrzuje synovy příznaky a jeho genetický nálezn – taktéž CMTX1, ovšem v hemizygotní sestavě.

Vzhledem k tomu, že v současné době funkční kauzální terapie neurogenetických chorob neexistuje, byly pacientce a jejímu synovi pouze doporučeny činnosti, které by měly zpomalit nebo zabránit progresi nemoci a zlepšit životní úroveň pacientů. Jsou jimi pravidelná cvičení a rehabilitace, vložky do bot, seznam látek, kterých by se měli vyvarovat. Žádná medikace nebyla pacientce ani synovi doporučena. Současně byli poučeni o existenci společnosti CMT, která umožňuje kontakt s lidmi, kteří CMT trpí a s odborníky, kteří jim pomáhají. Dále je dobré si uvědomit možné riziko přenosu CMTX1 na synovy potomky, kdy by byla vhodná prenatální diagnostika a případné včasné zavedení režimových opatření ihned po porodu.

7.2. Příklad 2 - Déjerine-Sottasův syndrom (HMSN III)

Druhým příkladem je dnes 24letá pacientka. U ní byla v 1. roce života zjištěna porucha chůze s tím, že začala chodit až v 2,5 letech. Již od narození měla snížený svalový tonus převážně na dolních končetinách. V 11 letech měla již pacientka vyšší postavení česek, typickou Friedreichovskou deformitu dolních končetin, pedes excavati, kladívkovité prsty obou nohou a při větší fyzické zátěži bolesti. Při chůzi byly u pacientky náznaky ataxie. Taktéž zjištěno větší postižení levé nohy než pravé. Mírné změny i na rukách, vázla jemná

motorika, mírný třes. U pacientky se provedlo elektromyografické vyšetření, svědčící pro neurogenní obraz. Dle příznaků bylo podezření buď na Friedreichovu ataxii nebo popřípadě na CMT syndrom. Ani jedna z nemocí se v rodokmenu pacientky dosud neobjevila.

Následně tedy bylo provedeno molekulárně genetické vyšetření pacientky, i její matky, při kterém nebyla nalezena amplifikace GAA triplet repetitivní sekvence, typická pro Friedreichovu ataxii, a tím byla s velkou pravděpodobností Friedreichova ataxie vyloučena.

Další možností tedy byl nějaký typ CMT. Vzhledem k frekvenci výskytu jednotlivých typů CMT v populaci a odpovídajícímu fenotypu bylo provedeno molekulární vyšetření s podezřením na CMT 1A nebo HNPP. V žádném z vyšetřovaných markerů nebyly prokázány 3 alely. Typická CMT 1A duplikace v oblasti 17p11.2 – p12, která se původně předpokládala, nebyla prokázána a je tedy vysoce nepravděpodobná a současně opakovaným nálezem dvou alel byla vyloučena typická HNPP delece.

Další uvažovanou možností byl Déjerine-Sottasův syndrom (HMSN III), ovšem s mírným, netypickým průběhem.

Vzhledem k předchozímu neprokázání CMT 1A byla tedy provedena přímá sekvenční analýza celé kódující oblasti genu pro *MPZ*, která objevila mutaci Ile-135-Thr. Tato mutace byla již opakovaně prokázána u pacientů s fenotypem Déjerine-Sottasova syndromu.

Neboť v současné době neexistuje možnost léčby této nemoci, byly pacientce doporučeny postupy a činnosti vedoucí k zmírnění příznaků a zlepšení životní úrovně pacientky. Doporučeny byly vložky do bot, stimulační cvičení, masáže, jízda na kole, plavání, běh na lyžích, kondiční cvičení osově koordinace a mobility kotníků, magnetoterapie a vitaminoterapie skupiny B. Současně bylo operativně provedeno prodloužení pacientčiny Achillovy šlachy a provedena plantární aponeurotomie.

8. Závěr

Dědičné senzomotorické neuropatie taktéž známé pod souhrnným názvem Charcot-Marie-Tooth disease jsou klinicky i geneticky heterogenní skupina nejčastějších dědičných nemocí ovlivňujících periferní nervstvo.

V současné době funkční kauzální terapie neurogenetických chorob neexistuje, všechna léčba, která se na pacienta uplatňuje, vede pouze k zmírnění příznaků/projevů CMT a k zlepšení životní úrovně pacienta. Pro správné pochopení a případné léčení nemoci je proto třeba podrobná klasifikace, aby lékař v léčbě pacienta mohl co nejlépe využít současné znalosti o CMT.

Do 90. let 20.století byla klasifikace založena převážně na dědičnosti, fenotypovém projevu nemoci a na elektrofyzilogických nálezech. S rozvojem molekulární biologie a genetické analýzy se důraz v klasifikaci neuropatie převážně přesunul na druh mutace. Genetickou klasifikaci dědičných senzomotorických neuropatií znesnadňují zejména tři faktory: 1) velká škála různorodých mutací v různých genech, 2) častý výskyt mutací vzniklých *de novo*, 3) vysoká variabilita fenotypových projevů u jednotlivých typů mutací.

Do dnešní doby nebyla klasifikace CMT ucelena. Stále se objevují nové mutace a dochází k upřesňování jednotlivých typů. Současně se používá několik klasifikačních systémů, což také komplikuje jednoznačné pochopení dědičných senzomotorických neuropatií.

Do budoucna je tedy třeba dokončit a utřídit klasifikaci dědičných senzomotorických neuropatií a následně se zaměřit na hledání léčby.

9. Seznam zkratk

AARS	Analyn-tRNA Synthetase
CTDP1	Carboxy-Terminal Domain RNA Polymerase II Polypeptide A Phosphatase subunit 1
AD	Autozomálně dominantní
AR	Autozomálně recesivní
CMT	Charcot-Marie-Tooth onemocnění
CMT X	Charcot-Marie-Tooth onemocnění pohlavně vázané na chromosom X
Cx32	Connexin 32
DI-CMT	Dominantní intermediární Charcot-Marie-Tooth onemocnění
DNM2	Dynamin 2
DSD	Déjerine Sottas disease
EGR2	Early Growth Response 2 gene
EMG	Elektromyografie
FGD4	Actin Filament-Binding Protein Factor
FIG4	FIG4 Homolog SAC1 Lipid Phosphatase Domain Containing
FISH	Fluorescenční in-situ hybridizace
GARS	Glycyl tRNA Synthetase
GDAP1	Ganglioside-Induced Differentiation-Associated Protein-1
GJB1	Gap-Junction Protein Beta 1
HK1	Hexokinase
HMSN	Dědičné senzomotorické neuropatie
HNPP	Hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám
HSPB1	Heat Shock 27kDA Protein 1
HSPB8	Heat Shock 22kDA Protein 8
CHN	Kongenitální hypomyelizační forma
KIF1B	Kinesin
Knox20	Zinc Finger Transcription Factor
LITAF	Lipopolysaccharide-Induced Tumor Necrosis Factor-Alpha
LMNA	Lamin A/C
MAQ	Multiplex amplicon quantification
MCV	Motor nerve conduction velocity
MED25	Mediator Complex subunit 35
MFN2	Mitofusin 2
MPZ	Myelin Protein Zero
MTMR13	Myotubularin-Related Protein-13
MTMR2	Myotubularin-Related Protein-2
NDRG1	N-myc-Downstream Regilated Gene 1
NEFL	Neurofilament Light Chain (Polypeptid)
PCR	Polymerázová řetězová reakce
PFGE	Pulsní gelová elektroforéza
PMP22	Peripheral Myelin Protein 22
PRPS1	Phosphoribosyl Pyrophosphate Synthetase 1

PRX	Periaxin
RAB7	Small GTP-ase Late Endosomal Protein Gene 7
RFLP	Délkový polymorfizmus restrikčních fragmentů
SBF2	Miotubularin Related Protein 13
SH3TC2	SH3 Domain and Tetratricopeptides Repeats 2
SIMPLE	Small Integral Membrane Protein of Late Endosome
SPTLC1	Serine Palmitoyltransferase, Long Chain Base Subunit 1
STR	Krátká tandemová repetice
TRPV4	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 4
YARS	Tyrosyl -tRNA Synthetase

10. Seznam použité literatury

- Antonellis, A., Ellsworth, R. E., Sambuughin, N., Puls, I., Abel, A., Lee-Lin, S. Q., Jordanova, A., Kremensky, I., Christodoulou, K., Middleton, L. T., Sivakumar, K., Ionasescu, V., Funalot, B., Vance, J. M., Goldfarb, L. G., Fischbeck, K. H., Green, E. D.: Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am J Hum Genet* (2003) 72:1293–1299.
- Auer-Grumbach, M., De Jonghe, P., Wagner, K., Verhoeven, K., Hartung, H. P. & Timmerman, V.: Phenotype-genotype correlations in a CMT2B family with refined 3q13-q22 locus. *Neurology* (2000) 55:1552–1557.
- Auer-Grumbach, M., De Jonghe, P., Verhoeven, K., Timmerman, V., Wagner, K., Hartung, H.P., Nicholson, G. A.: Autosomal dominant inherited neuropathies with prominent sensory loss and mutilations: a review. *Arch Neurol* (2003) 60:329–334.
- Azzedine, H., Bolino, A., Taïeb, T., Birouk, N. Di Duca, M., Bouhouche, A., Benamou, S., Mrabet, A., Hammadouche, T., Chkili, T., Gouider, R. Ravazzolo, R., Brice, A., Laporte, J., LeGuern, E.: Mutations in MTMR13, a New Pseudophosphatase Homologue of MTMR2 and Sbf1, in Two Families with an Autosomal Recessive Demyelinating Form of Charcot-Marie-Tooth Disease Associated with Early-Onset Glaucoma, *The American Journal of Human Genetics* (2003) 72(5):1141–1153
- Bamford, N. S., White, K. K., Robinett, S. A., Otto, R. K., Gospe Jr S. M.: Neuromuscular hip dysplasia in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Dev Med Child Neurol* (2008) 51:408–11.
- Banchs, I., Casasnovas, C., Montero, J., Volpini, V., Martínez-Matos, J. A.: Charcot-Marie-Tooth disease with intermediate conduction velocities caused by a novel mutation in the MPZ gene. *Muscle Nerve*. (2010) 42(2):184–8.
- Baxter, R., Ben Othmane K., Vance, J., Rochelle, J. M., Stajich, J. E., Hulette, Ch., Dew-Knight, S., Hentati, F., Ben Hamida, M., Bel, S., Stenger, J E., Gilbert, J R., Pericak-Vance, M. A.: Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nature Genetics* [serial online]. [leden 2002] 30:21.
- Bejaoui, K., Wu, C., Scheffler, M. D., Haan, G., Ashby, P., Wu, L., de Jong, P., Brown, R. H. Jr.: SPTLC1 is mutated in hereditary sensory neuropathy, type 1. *Nat Genet* (2001) 27:261–262.
- Bergoffen, J., Scherer, S. S., Wang, S., Scott, M. O., Bone, L. J., Paul, D. L., Chen, K., Lensch, M. W., Chance, P. F., Fischbeck, K. H.: Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* (1993) 262:2039–2042.
- Bird, T. D.: Charcot-Marie-Tooth Neuropathy X Type 1. In: Pagon, R. A., Bird, T.D., Dolan, C.R., et al., editors GeneReviews [Internet] 1998; [Updated 2011]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.
- Birouk, N., Gouider, R., Le Guern, E., Gugenheim, M., Tardieu, S., Maissonobe, T., Le Forestier, N., Agid, Y., Brice, A., Bouche, P.: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* (1997) 120:813–823.
- Birouk, N., Azzedine, H., Dubourg, O., Muriel, M. P., Benomar, A., Hammadouche, T. et al.: Phenotypical features of Moroccan family with autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease associated with S194X mutation in the GDAP1 gene. *Arch Neurol* (2003) 60:598–604.
- Bolino, A., Muglia, M., Monaco, A., Conforti, F. L., LeGuern, E., Salih, M. A. M., Georgiou, D., Christodoulou, K., Hausmanowa-Petrusewicz, I., Mandich, P., Schenone, A., Gambardella, A., Bono, F., Quattrone, A., Devot, M.: Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nature Genetics* [serial online]. [květen 2000] 25(1):17.

- Braathen, G. J., Sand, J. C., Lobato, A., Høyer, H., Russell, M. B.: Genetic epidemiology of Charcot–Marie–Tooth in the general population. *European Journal of Neurology* (2010) 18:39–48.
- Cassereau, J., Chevrolier, A., Gueguen, N., Malinge, M. C., Letournel, F., Nicolas, G., Richard, L., Ferre, M., Verny, C., Dubas, F., Procaccio, V., Amati-Bonneau, P., Bonneau, D., Reynier, P. Mitochondrial complex I deficiency in GDAP1-related autosomal dominant Charcot–Marie–Tooth disease (CMT2K). *Neurogenetics* (2009) 10:145–150.
- Cavalcanti, F., Kidd, T., Patitucci, A., Valentino, P., Bono, F., Nistico, R., Quattrone, A.: An Axon Regeneration Signature in a Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2. *Patient. J Neurogenetics* (2009) 23:324–328.
- Cohen, H.: Section of the History of Medicine: Pierre Marie 1853-1940 *Proceedings of -the Royal Society of Medicine* (1953) 46:1047–1054.
- Dawkins, J. L., Hulme, D. J., Brahmabhatt, S. B., Auer-Grumbach, M., Nicholson, G. A.: Mutations in SPTLC1, encoding serine palmitoyltransferase, long chain base subunit-1, cause hereditary sensory neuropathy type I. *Nat Genet* (2001) 27:309–312.
- De Sandre-Giovannoli, A., Chaouch, M., Kozlov, S., Vallat, J. M., Tazir, M., Kassouri, N., Szepetowski, P., Hammadouche, T., Vandenberghe, A., Stewart, C. L., Grid, D., Levy, N.: Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclearevelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* (2002) 70:726–736.
- Dejerine, J. J.; Sottas, J. Sur la névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance; affection souvent familiale et à debut infantile, caractérisée par une atrophie musculaire des extrémités, avec troubles marqués de la sensibilité et ataxie des mouvements et relevant d'une névrite interstitielle hypertrophique a marche ascendante avec lésions médullaires consécutives. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie* (1893) 45:63–96.
- Delague, V., Jacquier, A., Hamadouche, T., Poitelon, Y., Baudot, C., Boccaccio, I., Chouery, E., Chaouch, M., Kassouri, N., Jabbour, R., Grid, D., Megarbane, A., Haase, G., Levy, N.: Mutations in FGD4 Encoding the Rho GDP/GTP Exchange Factor FRABIN Cause Autosomal Recessive Charcot-Marie-Tooth Type 4H. *Am J Hum Genet.* (2007) 81:1–16.
- Dubourg, O., Azzedine, H., Verny, C., Durosier, G., Birouk, N., Gouider, R., Salih, M., Bouhouche, A., Thiam, A., Grid, D., Mayer, M., Ruberg, M., Tazir, M., Brice, A., LeGuern, E.: Autosomal-recessive forms of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. Review. *Neuromolecular Med.* (2006) 8:75–86.
- Dyck, P. J., Chance, P., Lebo, R., Comey, J. A.: Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral neuropathy* (1993):1094–136.
- Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H.: Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. *Peripheral Neuropathy.* (1975) 1975:825–867.
- Folvarský, R. (editor): Sborník: O všech aspektech chorob Charcot-Marie-Tooth. Parlament České Republiky. Senát. Společnost CMT. (2000).
- Gemignani, F., Melli, G., Alfieri, S., Inglese, C., Marbini, A.: Sensory manifestations in Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of the Peripheral Nervous System* (2004) 9:7–14.
- Harding, A. E., Thomas, P. K.: The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* (1980) 103:259–280.
- Haberlová, J., Seeman, P.: Utility of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score in Children With Type 1A Disease. *Pediatr Neurol* (2010) 43:407–410.
- Hayasaka, K., Himoro, M., Sawaisi, Y., Nanao, K., Takahashi, T., Takada, G., Nicholson, G. A., Ouvrier, R. A., Tachi, N.: De novo mutation of the myelin P0 gene in Dejerine-Sottas disease (hereditary motor and sensory neuropathy type III). *Nat Genet* (1993a) 5(3):266-8.

Hayasaka, K., Himoro, M., Sato, W., Takada, G., Uyemura, K., Shimizu, N.: Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P0 gene. *Nat Genet* (1993b) 5:31–34.

Houlden, H., King, R., Blake, J., Groves, M., Love, S., Woodward, C., Hammans, S., Nicoll, J., Lennox, G., O'Donovan, D. G., Gabriel, C., Thomas, P. K., Reilly, M. M.: Clinical, pathological and genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSAN I). *Brain* (2006) 129:411–425.

Houlden, H., Laura, M., Wavrant-De Vrièze, F., Blake, J., Wood, N., Reilly, M. M.: Mutations in the HSP27 (HSPB1) gene cause dominant, recessive, and sporadic distal HMN/CMT type 2. *Neurology* (2008) 71(21):1660–8.

Chalmers, R. M., Bird, A. C., Harding, A. E.: Autosomal dominant optic atrophy with asymptomatic peripheral neuropathy *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (1996) 60:195–196.

Charnas, L., Trapp, B., Griffin, J.: Congenital absence of peripheral myelin: Abnormal Schwann cell development causes lethal arthrogryposis multiplex congenita. *Neurology* (1988) 38:966–74.

Chung, K. W., Kim, S. M., Sunwoo, I. N., Cho, S. Y., Hwang, S. J., Kim, J., Kang, S. H., Park, K. D., Choi, K. G., Choi, I. S., Choi, B. O.: A novel GDAP1 Q218E mutation in autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hum Genet* (2008) 53:360–364.

Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database. [Online]

URL: <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations> [Updated. 17.2.2011]

Jordanova, A., De Jonghe, P., Boerkoel, C. F., Takashima, H., De Vriendt, E., Ceuterick, C., Martin, J., Butler, I. J., Mancias, P., Papasozomenos, S. Ch., Terespolsky, D., Potocki, L., Brown, C. W., Shy, M., Rita, D. A., Tournev, I., I. Kremensky, I., Lupski, J. R., Timmerman, V.: Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* (2003) 126:590–597.

Jordanova, A., Irobi, J., Thomas, F. P., Van Dijck, P., Meerschaert, K., Dewil, M., Dierick, I., Jacobs, A., De Vriendt, E., Guergueltcheva, V., Rao, C. V., Tournev, I., Gondim, F. A., D'Hooghe, M., Van Gerwen, V., Callaerts, P., Van Den Bosch, L., Timmermans, J. P., Robberecht, W., Gettemans, J., Thevelein, J. M., De Jonghe, P., Kremensky, I., Timmerman, V.: Disrupted function and axonal distribution of mutant tyrosyl-tRNA synthetase in dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nat Genet* (2006) 38:197–202.

Kim, H. J., Sohn, K. M., Shy, M. E., Krajewski, K. M., Hwang, M., Park, J. H., Jang, S. Y., Won, H. H., Choi, B. O., Hong, S. H., Kim, B. J., Suh, Y. L., Ki, C. S., Lee, S. Y., Kim, S. H., Kim, J. W.: Mutations in PRPS1, which encodes the phosphoribosyl pyrophosphate synthetase enzyme critical for nucleotide biosynthesis, cause hereditary peripheral neuropathy with hearing loss and optic neuropathy (cmtx5). *Am J Hum Genet* (2007) 81:552–558.

Krajewski, K. M., Lewis, R. A., Fuerst, D. R., Turansky, Ch., Hinderer, S. R., Garbern, J., Kamholz, J., Shy, M. E.: Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* (2000) 123:1516–1527.

Kumar, D. R., Aslinio, F., Yale, S. H., Mazza, J. J.: Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology. *Clinical Medicine & Research* (2011) 1:46–4.

Kwon, J. M., Elliott, J. L., Yee, W. C., Ivanovich, J., Scavarda, N. J. & Moolsintong, P. J. et al.: Assignment of a second Charcot-Marie-Tooth type II locus to chromosome 3q. *Am J Hum Genet* (1995) 57:853–858.

Latour, P., Gonnaud, P. M., Ollagnon, E., Chan, V., Perelman, S., Stojkovic, T., Stoll, C., Vial, C., Ziegler, F., Vandenberghe, A., Maire, I.: SIMPLE mutation analysis in dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: three novel mutations. *Journal of the Peripheral Nervous System* (2006) 11:148–155.

Leal, A., Huehne, K., Bauer, F., Sticht, H., Berger, P., Suter, U., Morera, B., Del Valle, G., Lupski, J. R., Ekici, A., Pasutto, F., Ende, S., Barrantes, R., Berghoff, C., Berghoff, M., Neundörfer, B., Heuss, D., Dorn, T., Young, P., Santolin, L., Uhlmann, T., Meisterernst, M., Sereda, M., zu Horste, G. M., Nave, K., Reis, A., Rautenstrauss,

- B.: Identification of the variant Ala335Val of MED25 as responsible for CMT2B2: molecular data, functional studies of the SH3 recognition motif and correlation between wild-type MED25 and PMP22 RNA levels in CMT1A animal models. *Neurogenetics* (2009) 10:275–287
- Lewis, R. A., Shy, M. E.: Electrodiagnostic findings in CMTX: a disorder of the Schwann cell and peripheral nerve myelin. *Ann N Y Acad Sci* (1999) 883:504–507.
- Li, J., Krajewski, K., Lewis, R. A., Shy, M. E.: Loss-of-function phenotype of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* (2004) 29:205–210.
- Madrid, R., Bradley, W. G., Davis, C. J. The peroneal muscular atrophy syndrome. Clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. Part 2. Observations on pathological changes in sural nerve biopsies. *J. Neurol. Sci.*(1977) 32,:91–122.
- Menotti, F., Felici, F., Damiani, A., Mangiola, F., Vannicelli, R., Macaluso, A.: Charcot-Marie-Tooth 1A patients with low level of impairment have a higher energy cost of walking than healthy individuals. *Neuromuscular Disorders* (2011) 21:52–57.
- Nelis, E., De Jonghe, P., De Vriendt, E., Patle, P. I., Martin, J., Van Broeckhoven, Ch.: Mutation analysis of the nerve specific promotor of the peripheral myelin protein 22 gene in CMT disease and HNPP. *Med Genet* (1998) 35:500–593.
- Nelis, E., Haites, N., Van Broeckhoven, C.: Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. *Hum Mutat.* (1999) 13(1):11–28.
- Nicholson, G., Myers, S.:A Review. Intermediate Forms of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy. *NeuroMolecular Medicine* (2006) 8:123–130
- Ouvrier, R.: What can we learn from the history of Charcot-Marie-Tooth disease? *Developmental Medicine and Child Neurology* (2010) 5:405–6.
- Pareyson, D., Marchesi, C.: Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease.Review *Lancet Neurology* (2009) 8:654–667.
- Paulson, H. L., Garbern, J. Y. , Hoban, T. F., Krajewski, K. M., Lewis, R. A., Fischbeck, K. H., Grossman, R. I., Lenkinski, R., Kamholz, J. A., Shy, M. E.: Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Review *Ann Neurol* (2002) 52:429–434.
- Pearce, J. M. S.: A note on Pierre Marie (1853–1940). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2004) 75:1583.
- Pearce, J. M. S.:Howard Henry Tooth (1856–1925). *J Neurol* (2000) 247 3–4.
- Priest, J. M., Fischbeck, K. H., Nouri, N. & Keats, B. J. B.: A locus for axonal motor-sensory neuropathy with deafness and mental retardation maps to Xq24-q26. *Genomics* (1995) 29:409–412.
- Raeymaekers, P., Timmerman, V., De Jonghe, P., Swerts, L., Gheuens, J. & Martin, J. J. et al.:Localization of the station in an extended family with Charcot-Marie-Tooth neuropathy (HMSN I). *Am J Hum Genet* (1989) 45:953–958.
- Reilly, M. M., Shy, M. E.: Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2009) 80:1304–1314.
- Roa, B. B., Dyck, P. J., Marks, H. G., Chance, P. F. & Lupski, J. R. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat Genet* (1993) 5:269–273.
- Rosenberg, R. N., Chutorian, A.: Familial opticoacoustic nerve degeneration and polyneuropathy. *Neurology* (1967) 17(9):827–832.
- Rossor, A. M., Kalmar, B., Greensmith, L., Reilly, M. M.: The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2012) 83(1):6–14.

- Sahin-Calapoglu, N., Soyoz, M., Calapoglu, M., Ozcelik, N.: Genetic Study of Demyelinating form of atosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth Disease in a turkish Family. *International Journal of Neuroscience* (2009) 119:1179–1189.
- Saporta, A. S. D., Sottile, S. L., Miller, L. J., Feely, S., Siskind, C. E., Shy, M. E.: Charcot-Marie-Tooth Disease Subtypes and Genetic Testing Strategies. *ANN Neurol* (2011) 69:22–33.
- Senderek, J., Bergmann, C., Stendel, C., Kirfel, J., Verpoorten, N., De Jonghe, P., Timmerman, V., Chrast, R. H. G., Verheijen, M., Lemke, G., Battaloglu, E., Parman, Y., Erdem, S., Tan, E., Topaloglu, H., Hahn, A., Muller-Felber, W., Rizzuto, N., Fabrizi, G. M., Stuhmann, M., Rudnik-Schoneborn, S., Zuchner, S., Michael Schroder, J., Buchheim, E., Straub, V., Klepper, J., Huehne, K., Rautenstrauss, B., Buttner, R., Nelis, E., Zerres, K.: Mutations in a Gene Encoding a Novel SH3/TPR Domain Protein Cause Autosomal Recessive Charcot-Marie-Tooth Type 4C Neuropathy. *Am J Hum Genet.* (2003) 73:1106–19.
- Sevilla, T., Cuesta, A., Chumillas, M. J., Mayordomo, F., Pedrola, L., Palau, F., Vilchez J. J.: Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the GDAP1 gene. *Brain* (2003)126:2023–33.
- Shy, M. E., Jani, A., Krajewski, K. M., Grandis, M., Lewis, R. A., Li, J., Shy, R. R., Balsamo, J., Lilien, J., Garbern, J. Y., Kamholz, J.: Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain* (2004)127:371–384.
- Shy, M. E., Siskind, C., Swan, E. R., Krajewski, K. M., Doherty, M. S., Fuerst, D. R., Ainsworth, P. J., Lewis, R. A., Scherer, S. S., Hahn, A. F.: CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function. *Neurology* (2007) 68:849–855.
- Sivakumar, K., Kyriakides, T., Puls, I., Nicholson, G. A., Funalot, B., Antonellis, A., Sambuughin, N., Christodoulou, K., Beggs, J. L., Zamba-Papanicolaou, E., Ionasescu, V., Dalakas, M. C., Green, E. D., Fischbeck, K. H., Goldfarb, L. G.: Phenotypic spectrum of disorders associated with glycyl-tRNA synthetase mutations. *Brain* (2005) 128:2304–2314.
- Street, V. A., Bennet, C. L., Golden, J. D.: Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* (2003) 60:22–26.
- Szigeti, K., Lupski, J. R.: Charcot–Marie–Tooth disease. *Eur J Hum Genet* (2009) Review 17:703–710.
- Tan, S. Y., Shigaki, D.: Medicine in Stamps Jean-Martin Charcot (1825–1893): pathologist who shaped modern neurology. *Singapore Med J* (2007) 48(5):383.
- Tang, B. S., Zhao G. H., Luo W., Xia, K., Cai, F., Pan, Q. et al.: Small heat-shock protein 22 mutated in autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2L. *Hum Genet* (2005) 116:222–224.
- Van Dijk, J. P., Verhamme, C., van Schaik, I. N., Schelhaas, H. J., Mans, E., Bour, L. J., Stegeman, D. F., Zwartsa, M. J.: Age-related changes in motor unit number estimates in adult patients with Charcot–Marie–Tooth type 1A. *European Journal of Neurology* (2010) 17:1098–1104.
- Videler, A. J., Beelen, A., van Schaik, I. N., De Visser, M., Nollet, F.: Manual dexterity in hereditary motor and sensory neuropathy type 1a: severity of limitations and feasibility and reliability of two assessment instruments. *J Rehabil Med* (2008) 40:132–136.
- Walker, J. L., Nelson, K. R., Stevens, D. B., Lubicky, J. P., Ogden, J. A., VandenBrink, K. D.: Spinal Deformity in Charcot-Marie-Tooth Disease. *Spine* (1994) 19:1044–1047.
- Warner, L. E., Mancias, P., Butler, I. J., McDonald, C. M., Keppen, L., Koob, K. G. et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* (1998) 18:382–384.
- Wise, C. A., Garcia, C. A., Davis, S. N., Heju, Z., Pentao, L., Patel, P. I.: Molecular analyses of unrelated Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease patients suggest a high frequency of the CMT1A duplication. *Am J Hum Genet.* Oct (1993) 53:853–63.

Zimon, M., Baets, J., Auer-Grumbach, M., Berciano, J., Garcia, A., Lopez-Laso, E., Merlini, L., Hilton-Jones, D., McEntagart, M., Crosby, A. H., Barisic, N., Boltshauser, E., Shaw, C. E., Landouere, G., Ludlow, C. L., Gaudet, R., Houlden, H., Reilly, M. M., Fischbeck, K. H., Sumner, C. J., Timmerman, V., Jordanova, A., Jonghe, P. D.: Dominant mutations in the cation channel gene transient receptor potential vanilloid 4 cause an unusual spectrum of neuropathies. *Brain* (2010) 133:1798–1809.

Züchner, S., Mersiyanova, I. V., Muglia, M., Bissar-Tadmouri, N., Rochelle, J., Dadali, E. L., Zappia, M., Nelis, E., Patitucci, A., Senderek, J., Parman, Y., Evgrafov, O., Jonghe, P. D., Takahashi, Y., Tsuji, S., Pericak-Vance, M. A., Quattrone, A., Battaloglu, E., Polyakov, A. V., Timmerman, V., Schroder, J. M., Vance, J. M.: Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* (2004) 36:449–451.

Züchner, S., Noureddine, M., Kennerson, M., Verhoeven, K., Claeys, K., De Jonghe, P., Merory, J., Oliveira, S. A., Speer, M. C., Stenger, J. E., Walizada, G., Zhu, D., Pericak-Vance, M. A., Nicholson, G., Timmerman, V., Vance, J. M.: Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Genet* (2005) 37:289–294.

Züchner, S., Vance, J. M.: Mechanisms of Disease: a molecular genetic update on hereditary axonal neuropathies. Review *Nature Clinical Practice Neurology* (2006) 2:45-53.